ITEM 212 : CIVD, MAT, SAPL

COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINEE

CIVD = processus d'activation anormale de la coagulation, avec formation de **micro-thrombus fibrineux intravasculaires** et **viscéraux**, provoquant la consommation des facteurs humoraux et cellulaires de l'hémostase, suivi d'une **fibrinolyse 2ndr**
- **Syndrome multi-thrombotique** touchant essentiellement la **microcirculation** : induit des **lésions viscérales** par **ischémie** ± associées à des **manifestations hémorragiques** par **consommation**

Physiopathologie

= Activation de la coagulation secondaire à l'activation des PNN, des monocytes et des cellules endothéliales en réponse à une agression : libération de débris cellulaire dans le milieu extracellulaire
- Active la coagulation par les voies des **facteurs tissulaire** et **contact** (FT, facteur XII)
- Inactive les **anticoagulants physiologiques plasmatiques** (TFPI, AT) et **membranaires** (thrombomoduline, protéine C)
- Active l'agrégation plaquettaire sur le **facteur Willebrand**
- Favorise la **plicature membranaire** et la **création de microparticules** assurant la dissémination de la coagulation

Expression pathologique du facteur tissulaire	= Protéine membranaire endothéliale et monocytaire : expression constitutive ou induite - **Expression constitutive** dans le sous-endothélium : exposé au sang en cas de **plaie vasculaire** ou de **lésion viscérale** (notamment de sites riches en FT : **utérus, prostate, cortex cérébral**) - **Expression induite** par de nombreux stimulus : **constituants bactériens, viraux** ou **fongiques**, **médiateurs de l'inflammation** (cytokine), **débris cellulaires** - Action : active les facteurs V et VIII → formation de thrombine puis de fibrine à partir du fibrinogène
Diminution des systèmes anti-coagulants	= Diminution d'activité : consommation, inhibition, lésion endothéliale et défaut de synthèse hépatique - **Inhibiteurs du FT** (TFPI) : bloque l'activation de la coagulation par le FT - **Antithrombine III** : bloque la génération de thrombine - **Protéine C** : synthèse hépatique à l'état inactif → activé en PCa par la thrombomoduline au niveau d'un récepteur spécifique endothélial EPCR → en présence du cofacteur protéine S, protéolyse les facteurs Va et VIIIa (inhibe la coagulation) inhibe l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène PAI-1 (active la fibrinolyse), et module la synthèse de NF-κB (diminue l'inflammation)
Diffusion	- **Modifications structurelles de l'endothélium** induites par l'activation de la coagulation : formation de **microparticules** par plicature membranaire - **Dissémination des microparticules** emportant les facteurs membranaires d'activation ou d'inhibition systémique de la CIVD : dissémination du processus hémostatique vers la circulation d'aval
Fibrinolyse induite secondaire	= Survenue précoce d'une **fibrinolyse** induite par formation de **plasmine** : - Cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL1, endotoxines) → inhibition du PAI-1 → activation des activateurs du plasminogène t-PA et u-PA → transformation du plasminogène en plasmine - **Plasmine** : protéolyse la fibrine formée en libérant des produits de dégradation (PDF et D-dimères) - Intensité variable : ↗ en cas d'insuffisance hépatique, ↘ en cas d'inflammation ou d'infection

- **CIVD compensée** : capacités de synthèse des facteurs de l'hémostase non dépassées → évolue sur un mode thrombotique, sans syndrome hémorragique
- **CIVD décompensée** : dépassement des capacités de synthèse (intensité/durée de consommation, pathologie hépatique) → manifestations hémorragiques graves
- **Processus de fibrinolyse secondaire exacerbé** → manifestations hémorragiques

Diagnostic

C	- **Purpura vasculaire cutané disséminé** : lésion typique, évocatrice - Lésions cutanées : . **Thrombose, vasospasme ischémique, œdème, acrocyanose, nécrose, suffusion hémorragique** . Précédées d'un **ralentissement circulatoire** et parfois d'un **exanthème diffus** . Caractéristiques : symétriques, aspect en carte de géographie - Manifestations thrombotiques : **thrombose veineuse profonde, infarctus viscéraux**… - Manifestations hémorragiques : **saignement muqueux spontané, hématome profond, hémorragie viscérale**…
Bio	- **TP/TCA :** allongement du **TCA, TQ** et **temps de thrombine** - Consommation des facteurs de l'hémostase : ↘ **plaquettes**, **fibrinogène** et **facteurs II, V, VII et X** - Apparition des marqueurs de fibrinoformations et fibrinolyse : ↗ **D-dimères** et **PDF** - Etat des systèmes inhibiteurs physiologiques : **activité antithrombine** et **de la protéine C** → Plus l'activation de la coagulation est sévère, plus la consommation est importante, plus les capacités de synthèse hépatique ou plaquettaire sont atteintes et plus la CIVD est grave et à risque hémorragique

Diagnostic

Bio

Cas particuliers

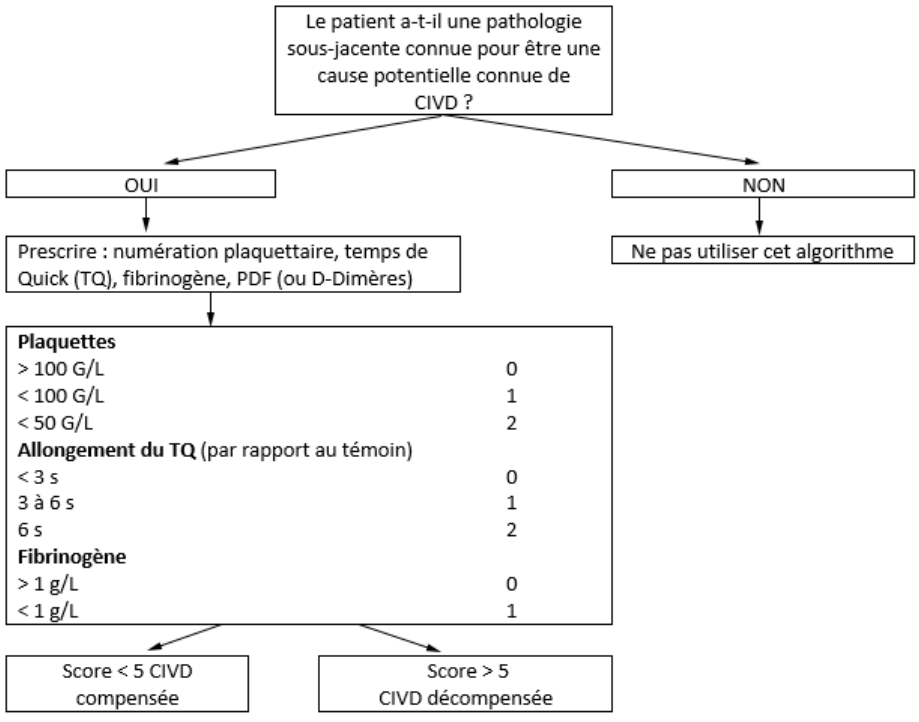
- Valeurs normales des facteurs de l'hémostase : baisse des plaquettes ou du fibrinogène par rapport aux valeurs antérieures, sans diminuer sous le seuil pathologique
- **CIVD** avec **hypofibrinolyse** : valeur faible des D-dimères
- **CIVD** avec **fibrinolyse exacerbée** : effondrement du **facteur V** (effet de la plasmine)

DD

- **Fibrinogénolyse primitive** (rare) : **affection tumorale maligne, morsures de serpent, embolie amniotique**
→ A différencier de la CIVD grave avec fibrinolyse exacerbée qui peut survenir chez le cirrhotique et dans les complications de la délivrance (inertie utérine, hématome rétroplacentaire)
- **Insuffisance hépatique grave** : profil de consommation apparent avec ↘ fibrinogène et des facteurs de thrombinoformations ± thrombopénie par hypersplénisme, risque élevé de complication thrombotique et de CIVD décompensée avec fibrinolyse exacerbée hémorragique

CIVD	*Plaquettes*	*TCA*	*TP*	*Facteur V*	*Facteur VII*	*Fibrinogène*	*Temps de thrombine*	*Temps de reptilase*	*Monomère de fibrine*	*PDF D-dimères*	*Temps de lyse*	*Antithrombine*
Décompensé	< 50-100	> 3N	< 30	< 30	< 30	< 1,5	↗↗	↗↗	↗↗↗	↗	> 2h	< 50%
Compensé	> 100	N	30-70	> 70	< 100	1,5-3	↗ ou N	↗ ou N	↗↗	↗	> 2h	< 70%
Fibrinolyse secondaire	< 50-100	↗↗	< 50	< 20	< 70	< 1	↗↗	↗↗	↗↗↗	↗↗	Peu ↘	< 50%
Fibrinolyse primitive	> 100	↗↗	< 50	< 20	< 70	<< 0,5	↗↗	↗↗	↗	↗↗	< 30 min	< 70%

Algorithme ISTH



Algorithme pour le diagnostic d'une CIVD (International Society on Thrombosis and Haemostatis. J Thromb Haemost, 2007 ;5 :604-6.

Etiologie

Par lésions focales ou lyse cellulaires

= Secondaire au **relargage de FT constitutif** : intensité variable selon la richesse en FT du site producteur, le degré d'extension des lésions focales et le niveau de synthèse hépatique

Obstétricale

- **Avortement septique**
- **Placenta praevia**
- **Embolie amniotique**
- **Rétention de fœtus mort**
- **Hématome rétroplacentaire**

Urologique

- **Biopsie ou chirurgie prostatique**
- **Adénome prostatique**

<table>
<tr><td rowspan="8">Etiologie</td><td rowspan="1">Par lésions focales ou lyse cellulaires</td><td>Traumatisme</td><td>- Brûlures
- Polytraumatisme
- Traumatisme crânien
- Traumatisme osseux avec embolie graisseuse</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Par lésions focales ou lyse cellulaires</td><td>S. de lyse musculaire</td><td>- Rhabdomyolyse
- Coup de chaleur, hyperthermie maligne</td></tr>
<tr><td>Accident hémolytique</td><td>- Transfusion incompatible ABO/Rhésus
- Accident des transfusions de plaquettes ou de plasma
- Circulation extracorporelle
- Crise drépanocytaire</td></tr>
<tr><td>Syndrome de lyse tumorale</td><td>- Leucémie myéloblastique et promyélocytaires
- Carcinomatose
- Lymphome malin après chimiothérapie</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Par activation endothélio-monocytaire</td><td colspan="2">= Secondaire à des médiateurs induisant l'expression du FT : intensité variable selon l'importance des réactions inflammatoires, le degré d'activation monocytaire et les lésions endothéliales secondaires</td></tr>
<tr><td>Infection</td><td>- Infection bactérienne : à BGN, méningocoque, CGP
- Infection virale : grippe, HSV, CMV, dengue, fièvre jaune, VIH
- Infection parasitaire : paludisme pernicieux
- Infection fongique : candidose, aspergillose</td></tr>
<tr><td>Autres</td><td>- Apport de thromboplastines exogènes : morsures de serpent, piqûres de scorpion
- Accidents anaphylactiques</td></tr>
<tr><td rowspan="8">TTT</td><td>Traitement étiologique</td><td colspan="2">= Systématique : recherche et traitement immédiat de la cause ou du mécanisme de CIVD
- CIVD obstétricale : curetage, évacuation de l'utérus, embolisation, hystérectomie…
- CIVD traumatique : exérèse des tissus nécrosés, aponévrotomie, traitement chirurgical ou endovasculaire d'une ischémie viscérale, stabilisation des foyers fracturaires…
- CIVD carcinologique : diminution de la masse tumorale</td></tr>
<tr><td>PEC des facteurs d'aggravation</td><td colspan="2">- Perturbations hémodynamiques : hypovolémie, état de choc, anoxo-ischémie
- Dysrégulation thermique : hyperthermie et hypothermie grave
- Anomalies du métabolisme des lipides : présence d'acides gras libres</td></tr>
<tr><td rowspan="6">Traitement symptomatique</td><td colspan="2">- CIVD de cause maitrisée, état hépatique normal, lésions endothéliales limitées : restauration du potentiel antithrombotique par les systèmes coagulants physiologiques (antithrombine, protéine C)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">Traitements substitutifs</td><td>= Compensation des déficits en facteurs consommés : transfusion de concentrés plaquettaires activés, de fibrinogène et/ou de plasma frais congelé (contenant des facteurs de thrombino-formation)
- Indiqué si : - CIVD hémorragique
- Nécessité d'acte vulnérant : chirurgie, cathétérisme profond…</td></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td></td><td>Sécurité hémostatique absolue</td><td>Sécurité hémostatique relative</td><td>Traitement</td></tr>
<tr><td>Plaquettes</td><td>> 50 G/L</td><td>> 20 G/L</td><td>CPA : 1 CPA/10 kg</td></tr>
<tr><td>Fibrinogène</td><td>> 1 g/L</td><td>> 0,7 g/L</td><td>Fibrinogène : 1 g/10 kg</td></tr>
<tr><td>Facteurs de thrombino-formation</td><td>TP > 30%</td><td>TP > 20%</td><td>PFC : 15-20 ml/kg</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>➙ Dans certaines situations intriquées ou traumatiques (traumatisme crânien) : sécurité hémostatique pour fibrinogène > 2 g/L et plaquettes > 100 G/L</td></tr>
<tr><td>Héparino-thérapie</td><td>- CIVD subaiguë/chronique (cancers) : évite la pérennisation
- CIVD aiguë : dangereuse (↗ le risque hémorragique, souvent inefficace)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Traitement symptomatique</td><td>Acide tranexamique</td><td>= Exacyl® : traitement antifibrinolytique
- Indiqué en cas de survenue d'une réaction fibrinolytique hémorragique intense et disproportionnée
- Contre-indication formelle en l'absence d'hémorragie et de CIVD thrombotique</td></tr>
<tr><td colspan="2">- Apport de PPSB : contre-indiqué</td></tr>
</table>

MICROANGIOPATHIE THROMBOTIQUE

MAT = constitution de **thromboses microcirculatoires** secondaires à une **agrégation endothélio-plaquettaire** pathologique : **thrombus hyalins** et **fibrineux**, provoquant une **obstruction pré-capillaire** induisant une **destruction mécanique des hématies** (avec schizocytose) et une **thrombopénie de consommation** ➙ urgence thérapeutique

Physiopath

= **Agrégation plaquettaire anormale** provoquée par de multiples mécanismes :
- **Sécrétion exagérée de facteur Willebrand**
- **Déficit congénital en protéase ADAMTS-13** (clive normalement les multimères du facteur Willebrand) = **syndrome d'Upshaw-Shulman :** PTT en situation d'accroissement du facteur Willebrand (infection…)
- **Destruction de la protéase ADAMTS-13 par des Ac**
- Dysrégulation complexe de l'agrégation par **déficit acquis** ou **constitutionnel de certaines protéines du complément**

Cause

Purpura thrombotique thrombo-cytopénique

= **Maladie de Moschcowitz** : **déficit acquis en protéine de clivage ADAMTS-13**

Diagnostic

- Début souvent **aigu**, **pseudo-grippale**, avec **fièvre** (souvent peu élevée)

Atteinte neurologique	- Transitoires, fluctuants, polymorphes : **confusion, céphalées, troubles du comportement, parésie, aphasie, convulsions, état de mal épileptique fébrile, coma profond**
Atteinte hématologique	- **Thrombopénie profonde < 20 G/L** - **Anémie hémolytique d'origine mécanique** : réticulocytose, ↘ haptoglobine, ↗ LDH, ↗ bilirubine libre, schizocytes, Coombs négatif - Bilan de coagulation normal ou peu altéré
Atteinte rénale	- **Protéinurie, hématurie microscopique** et/ou ↗ **créatininémie**
Atteinte viscérale ischémique	- **Atteinte cardiaque** : **angor, mort subite par troubles du rythme, infarctus massif** - **Encéphalopathie postérieure ischémique réversible** (**syndrome PRES**) - Autre : **SDRA, iléus paralytique, pancréatite aiguë**

- **Dosage d'ADAMTS-13** (peu spécifique, peu sensible)
- Recherche d'**auto-Ac anti-ADAMTS-13**
➙ A réaliser avant tout échange plasmatique

TTT
- **Echanges plasmatiques** en urgence : élimine les auto-Ac, apport des protéines déficitaires
- En cas de rechute précoce : **immunosuppresseur** = **corticothérapie**, **rituximab**
➙ **Transfusion plaquettaire** contre-indiquée : aggrave la microangiopathie

Syndrome hémolytique et urémique typique

= Post-diarrhéique à ***E. coli* producteur de vérotoxine** (toxine Shiga-*like*) : surtout chez l'enfant

C
- Souvent en été, parfois par petites épidémies
- Début brutal : **- Diarrhée** : parfois **sanglante**, **fébrile**
- Insuffisance rénale aiguë (au 1er plan) **:** souvent **anurique**, avec **HTA**
- **Signes neurologiques** rares

PC
- Biopsie rénale inutile chez l'enfant
- **Examen des selles** : - **Mise en évidence du gène codant la toxine par PCR**
- Bactérie rarement retrouvée

TTT
- Evolution spontanément favorable en 1 à 2 semaines, sans récidive
- Traitement uniquement symptomatique : **contrôle de l'HTA, dialyse**
➙ **Déclaration obligatoire** avant l'âge de **15 ans**

SHU atypique

= **Déficit congénital** ou **acquis** en **protéine régulatrice du complément** = **facteurs H**, **I**, **MCP**, **CD46**
- Manifestation : **atteinte rénale sévère**, sans diarrhée ➙ **PBR** indispensable
- Risque élevé d'**insuffisance rénale définitive**
- TTT : **échange plasmatique**, **Ac monoclonaux anti-C5** (eculizumab)
➙ Risque élevé de récidive, y compris post-transplantation

Autres causes

- **Déficit congénital en ADAMTS-13** : **syndrome d'Upshaw-Shulman**
- Origine infectieuse non toxinique : infection à **streptocoque, pneumocoque, *E. coli* non toxinogène**
- Origine obstétricale : **prééclampsie sévère, HELLP, SHU du post-partum**
- Origine médicamenteuse : - Antiagrégants plaquettaires : thiénopyridine (**clopidogrel**)
- Immunosuppresseur : **ciclosporine**, **tacrolimus**
- Antinéoplasique : **gemcitabine**
- Post-transplantation : **transplantation rénale, greffe de moelle, réaction greffon vs hôte**
- Maladie auto-immune : **lupus**, **sclérodermie**, **SAPL**

SYNDROME CATASTROPHIQUE DES ANTI-PHOSPHOLIPIDES

SAPL = association de thromboses artérielles, veineuses et/ou microcirculatoires, de pertes fœtales multiples et de la présence d'Ac antiphospholipides sériques (anti-cardiolipine, anticoagulant lupique, anti-glycoprotéine β2-GP1)
- Evolution spontanée : **complications thrombotiques** principalement, **1%** de mortalité/an

Physiopath

Anticorps antiphospholipides : interfère avec le système hémostatique
- Inhibition des activités anticoagulantes naturelles
- Inhibition de la fibrinolyse
- Dysrégulation des éicosanoïdes
- Expression des facteurs thrombogènes endothéliaux et monocytaires

Cause

- **SAPL primaire**
- **SAPL secondaire** : - **Maladie auto-immune : lupus**, **polyarthrite rhumatoïde**, **sclérodermie**, **vascularite**
  - **Néoplasique**
  - **Infectieux : VIH**, **EBV**, **paludisme**

Critères

= **Critères de Sydney-Sapporo** :
- Thrombose artérielle, veineuse ou microcirculatoire
- Evénement obstétrical : mort fœtale *in utero*, avortements spontanés à répétition
- Présence à 2 reprises à 12 semaines d'intervalle d'Ac antiphospholipides

SAPL catastrophique

= 1% des cas : survenue simultanée ou en < 1 semaine

Diagnostic

Syndrome de défaillance multiviscérale	- **Insuffisance rénale aiguë**, **protéinurie** - **Infarctus cérébral : encéphalopathie** - **HTA maligne** - **SDRA** - **Défaillance cardiaque aiguë** - **Thromboses diffuses**, risque d'**embolie pulmonaire** - **Atteinte valvulaire mitrale** ou **aortique** - **Hépatite cytolytique** - Autres atteintes ischémiques : **infarctus hépatique, infarctus mésentérique** ou **iléal, infarctus myocardique, infarctus splénique**

- Signes cutanés évocateurs : **livedo reticularis**, **nécroses pulpaires digitales**, **ulcère de jambe**
- Possible tableau de **microangiopathie thrombotique** (≈ PTT)

TTT

→ Hospitalisation urgente en réanimation
- **Héparinothérapie**
- **Corticothérapie**
- **Echanges plasmatiques**

→ Mortalité spontanée très élevée, jusqu'à **20%** sous traitement